

Pain Dynamics-Cortical Observation with f-MRI

연세대학교 의과대학 마취통증의학과 및 마취통증의학 연구소

배 선 준

Pain Dynamics-Cortical Observation with f-MRI

Sun Joon Bai, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Anesthesia and Pain Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

통증자극이 주어지면 말초에서부터 중추신경계에 이르는 동안 매우 복잡한 기전과 다양한 상호작용을 거쳐 통증을 인지하게 된다. 그 동안 통증에 관한 연구를 하는 많은 학자들이 동물실험이나 분자적 수준에서 통증 감각의 처리과정을 규명하고자 노력하였다. 그러나 이러한 연구결과들만으로는 인간이 느끼는 통증을 다 설명할 수는 없다. 즉 통증은 다른 일반 감각과는 달리 감각적인 면과 정서적인 면이 있어, 인격, 기대, 암시, 과거 통증경험과 같은 개인의 심리적 특성이나 사회문화적 환경 등 여러 요인에 의해 크게 영향을 받기 때문이다.

최근에 PET이나 fMRI의 등장은 이러한 면에서 통증에 관한 연구를 하는 학자들에게 커다란 도움을 주고 있고 현재에도 이러한 뇌 기능적 자기공명영상을 이용한 많은 연구결과들이 보고되고 있다. 뇌는 어떠한 기능을 수행하기 위하여 특정부위의 뇌 신경활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리적 변화를 이용하여 뇌에 국소적 신경활성화가 생기는 위치를 mapping 할 수 있다. Mapping 대상 뇌기능은 지각, 운동, 기억, 언어 등의 기능에서 출발하여 최근 감정, 정서, 사회적 인식, 도덕적 판단, 의식, 마음까지 조사대상이 넓어지고 있다.

본 리뷰에서는 뇌기능영상기법에 대한 내용과 뇌

기능 영상기법을 이용한 통증에 대한 실험 결과를 간략하게 보고하고자 한다.

1) Functional brain imaging device

최근에 medical science의 발전과 더불어 medical engineering분야도 많은 발전을 하였다. 특히 Computerized Tomography (CT)나 Positron Emission Tomography (PET), functional Magnetic Resonance Imaging (f-MRI)의 등장은 brain연구에 많은 도움을 주었고, 주고 있다. 1972년 CT가 Godfrey Hounsfield와 Allan Cormac에 의해 발명이 되고 이들은 1979년 노벨상을 받았다. CT는 2차원적인 영상을 수학적으로 풀어 3차원적인 영상으로 변환시킨 것으로 2차원의 X-ray를 입체적으로 볼 수 있게 했을 뿐 아니라 정확도에서도 많은 발전을 가져와 상당히 작은 mass의 진단을 가능하게 했다. 1975년 첫 번째 functional brain imaging device인 PET이 등장하였다. PET은 glucose utilization과 방사선동위원소 등을 이용한 것으로 보통 glucose는 brain내에서 H₂O와 CO₂로 완전히 대사가 되지만 isotope와 함께 특수한 효소를 첨가하면 brain 내에서 더 이상 대사되지 않고 남아있어 이 방사선 동위원소가 발생시키는 positron과 샘플의 electron이 만나면 이들의 질량과 존재는 annihilation이라는 기전으로 없어지고 이들의 에너지에 해당하는 감마선이 양방향으로 발생된다. PET은 이 감마선을 생기는 위치를 알아내는 것이다(Fig. 1).

PET tracer는 여러 가지를 다양하게 사용할 수 있

Positron Annihilation Coincidence Photon Detection

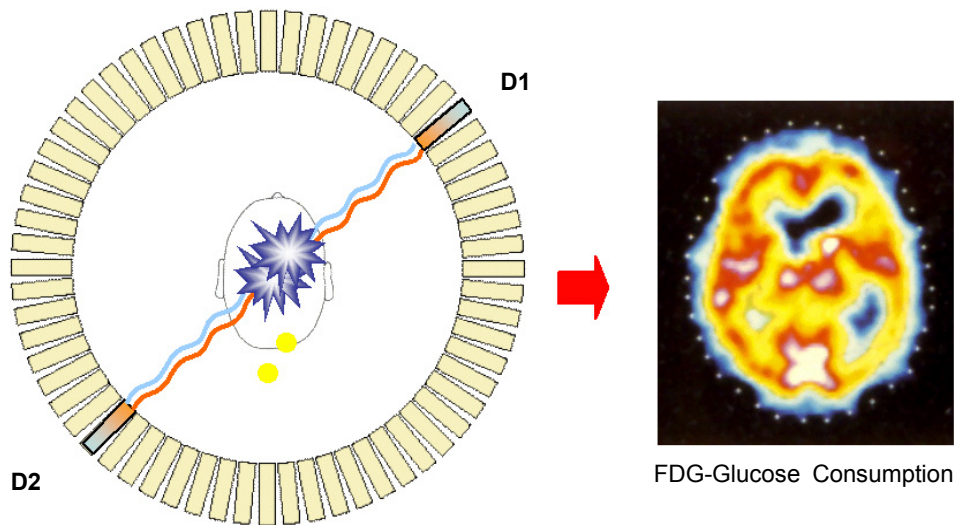


Fig. 1. Positron emission tomograph.

다. 현재 알려진 것만해도 100여가지가 된다. 그 중 대표적인 것은 F-18 deoxyglucose (FDG), oxygen, nitrogen, carbon 등이 있는 데 각각 반감기가 달라 실험에 따라 달리 사용한다. 뇌 혈류를 영상화하는데 쓰는 O-15의 반감기는 2분에 불과하며 10분마다 되풀이 촬영할 수 있다. 뇌활성화과제를 수행하는 2분동안 방사성 물(O-15 H_2O)을 주사하고 뇌에 도달한 순간부터 1분 동안의 영상을 합산 하여 활성화 당시의 영상으로 간주한다. 현재 통증에 관련해서는 carfentanyl에 binding된 carbon 11이 많이 사용되고 있다.

1973년 Lauterbur가 자기공명신호의 원리를 이용해 NMR이 발명하였다. 자기공명신호의 원리는 magnetic moment의 성질을 가지는 원소를 포함한 물질을 자기장에 위치시켜 놓으면 자기장과 상호관계에 의하여 핵의 spin state가 몇 가지 정량화된 상태로 나누어지고 이와 상응하는 에너지도 나누어지게 된다. 이러한 자기공명신호의 원리를 이용하여 나오는 추상적공간의 정보를 fourier transformation을 이용하여 구체적인 정보로 바뀌어 줌으로서(이를 인코딩한다고 한다) 우리가 원하는 영상을 얻을 수 있다. 1990년 초 한국의 조장희 박사와 일본의 오가와 박사에 의해 동시에 f-MRI를 개발하였다. 이는 brain 내 blood oxygen level를 이용한 것으로 다른 영상기법

보다 공간, 그리고 시간해상력이 우수하면서 non invasive하다는 장점으로 brain연구에 새 지평을 열었다. f-MRI의 기법에는 여러 종류가 있으나 BOLD (brain oxygen level dependent)가 가장 기본적이며 널리 사용되는 기법이다(Fig. 2). 뇌의 활성화에 따라 그 부위의 혈류, 산소공급, glucose metabolism은 즉각적으로 증가한다. 그러나 뇌조직에서 산소를 소모하는 oxidative glucose metabolism은 즉각적으로 증가하지 못하여 초기에는 non-oxidative glucose metabolism이 주로 일어나다가 수분에 걸쳐 천천히 oxidative glucose metabolism의 비율이 증가하게 된다. 따라서 수분 동안은 증가된 산소를 모두 소모하지 못하는 시기이며 이때 잉여분의 oxyhemoglobin은 활성화된 뇌 조직의 유출정맥 계로 흘러 들어가 이곳에서 deoxyhemoglobin의 농도를 상대적으로 낮게 만든다. Oxyhemoglobin은 산소원자가 hemoglobin속의 Fe원자들 사이에 위치함으로써 산소원자가 결합된 deoxyhemoglobin보다 자기장에 관한 susceptibility가 감소하게 된다. susceptible한 정도에 따라 자기공명 신호의 크기가 바뀌는데 Susceptible 할수록 신호가 작아진다. 즉 oxyhemoglobin/deoxyhemoglobin의 비가 커질수록 신호의 크기가 커진다. 예를 들어 뇌가 활성화되면 초기에는 oxyhemoglobin의 농도가 감소하나 이차적

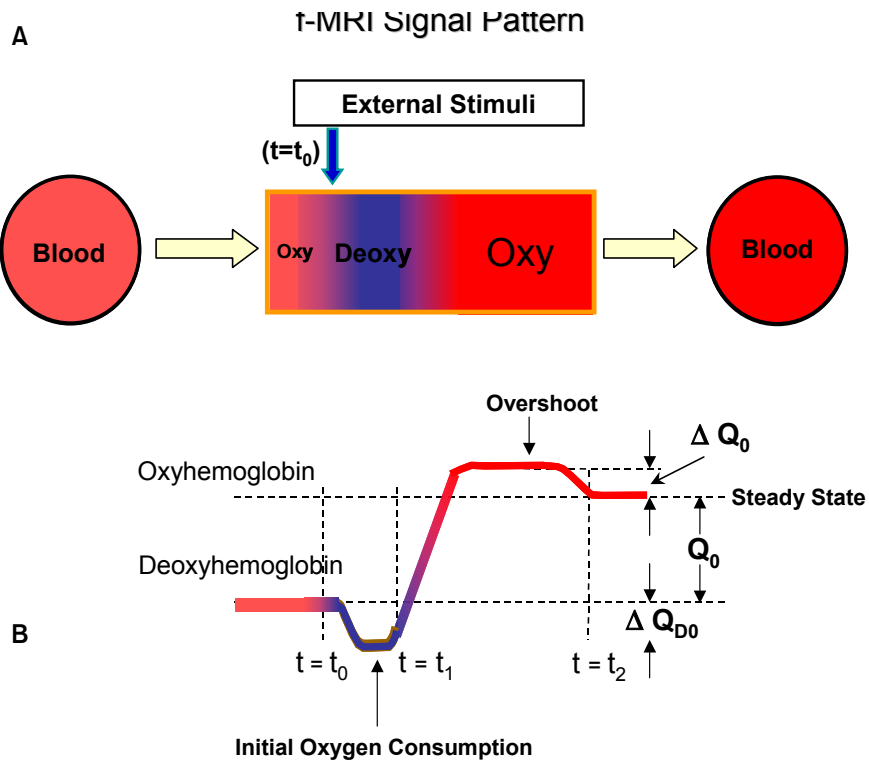


Fig. 2. The signal pattern of fMRI.

으로 뇌혈류량이 증가하여 oxyhemoglobin의 양이 증가하게 된다. 이에 따라 fMRI의 신호가 증가한다.

2) Glucose and oxygen metabolism & functional neuroimaging

19세기말 영국의 Charles Sherrington경이 뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 혈류량이 증가한다고 발표하였다. 즉 뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 에너지 요구량이 늘어나고, 이를 충족시키려면 에너지원인 glucose와 산소가 들어와야 하는데 이것이 뇌혈류량을 증가 시킨다. 즉 functional brain imaging technique는 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화를 이용해 neural activity를 imaging할 수 있다.

사실은 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화는 매우 복잡하고 아직 잘 알려지지 않은 부분도 많다. 현재까지 알려진 사실은 glutamate가 중요한 역할을 한다는 것이다. 뇌신경세

포의 80%가 흥분성 뇌신경세포이고 이중 90%가 glutamate를 분비한다. Glutamate가 신경세포 밖으로 분비되고 재흡수 되는 과정에서 에너지를 필요로 하고 이러한 과정이 neuronal activity를 형상화 시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다(Fig. 3).

Glutamate가 presynaptic neuron에서 분비가 되면 postsynaptic receptor인 AMPA나 NMDA receptor에 작용을 해서 Na이온과 Ca이온을 세포 안으로 통과시켜 신경세포를 depolarize시킨다. 세포 밖으로 분비된 glutamate는 즉각적으로 신경세포를 둘러싸고 있는 glial cell인 astrocyte로 흡수된다. 즉 glutamate transporter가 작용을 해서 glutamate를 astrocyte 내로 들어 보내는데 이때 Na이온 3개가 같이 astrocyte 내로 따라 들어가게 된다. 이 들어간 Na이온은 Na pump를 통해 세포 밖으로 나가게 되는데 이때 에너지를 소비함으로써 astrocyte내 ATP의 감소가 오게 되고 이로 인해 astrocyte에 있는 glucose transporter가 열려 혈관으로부터 glucose가 astrocyte 내로 들어오게 된

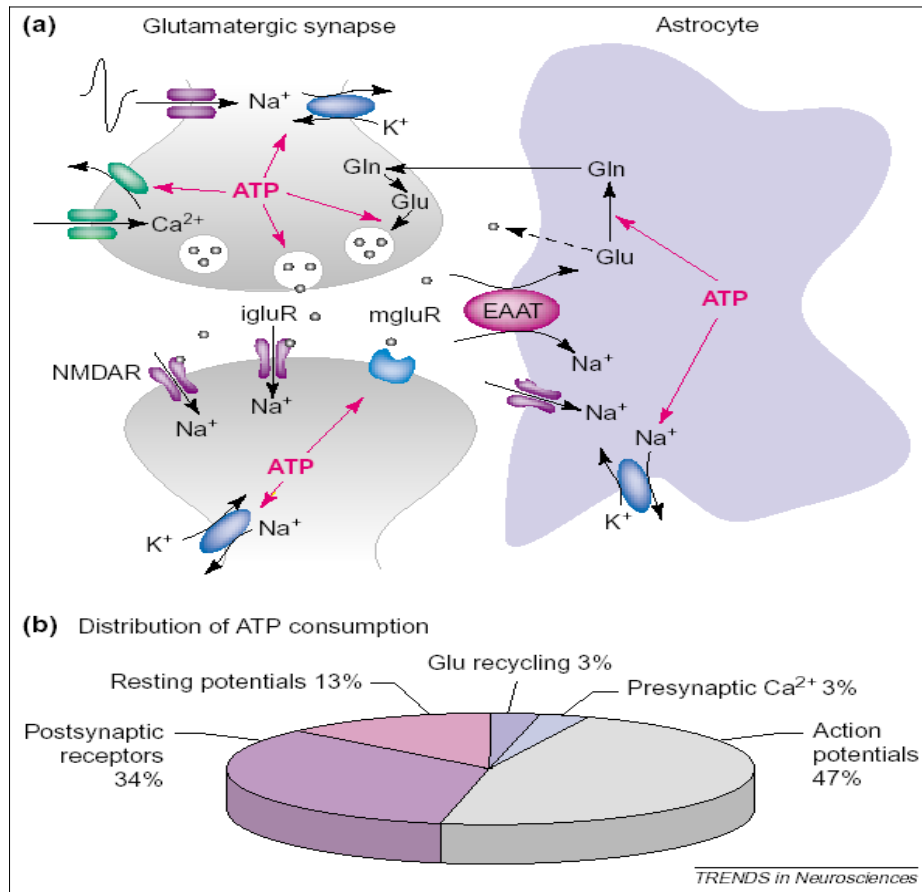


Fig. 3. The elevated cost of glutamate signaling. Glutamate-mediated neurotransmission involves several steps, each of which carries its own energetic cost.

다. 최근에 Magistretti가 발표한 바에 의하면 astrocyte 내에선 산소가 있는 상황인데도 불구하고 glycolysis만 일어나 2개의 ATP만을 생성하여 하나는 Na pump 작동하는데 사용하고 다른 하나의 ATP는 glutamate가 glutamine으로 바뀌는데 사용된다. 그리고 이때 생성된 lactic acid는 천천히 신경세포로 건너가 oxidative phosphorylation을 거쳐 34개의 ATP를 생성한다. 이러한 과정이 뇌신경세포에서의 에너지 요구량과 공급을 조절하지 않나 생각하고 있다. 즉 에너지대사과정에서 초기에는 glycolysis만 일어나고 그 후 천천히 산소가 필요한 에너지 metabolism이 일어난다(Fig. 4).

이러한 과정에서 PET은 glucose utilization과 방사

선동위원소등을 이용한 것으로 보통 glucose는 brain 내에서 H₂O와 CO₂로 완전히 대사가 되지만 isotope와 함께 특수한 효소를 첨가하면 brain (astrocyte) 내에서 더 이상 대사되지 않고 남아있어 이 방사선 동위원소가 발생시키는 positron과 샘플의 electron이 만나면 이들의 질량과 존재는 annihilation이라는 기전으로 없어지고 이들의 에너지에 해당하는 감마선이 양방향으로 발생된다. PET은 이 감마선을 생기는 위치를 알아내는 것이다. 또한 f-MRI는 뇌의 활동에 따라 증가된, 그러나 초기에는 사용되지 잉여분의 oxyhemoglobin을 이용하여 뇌의 활동을 영상화한다.

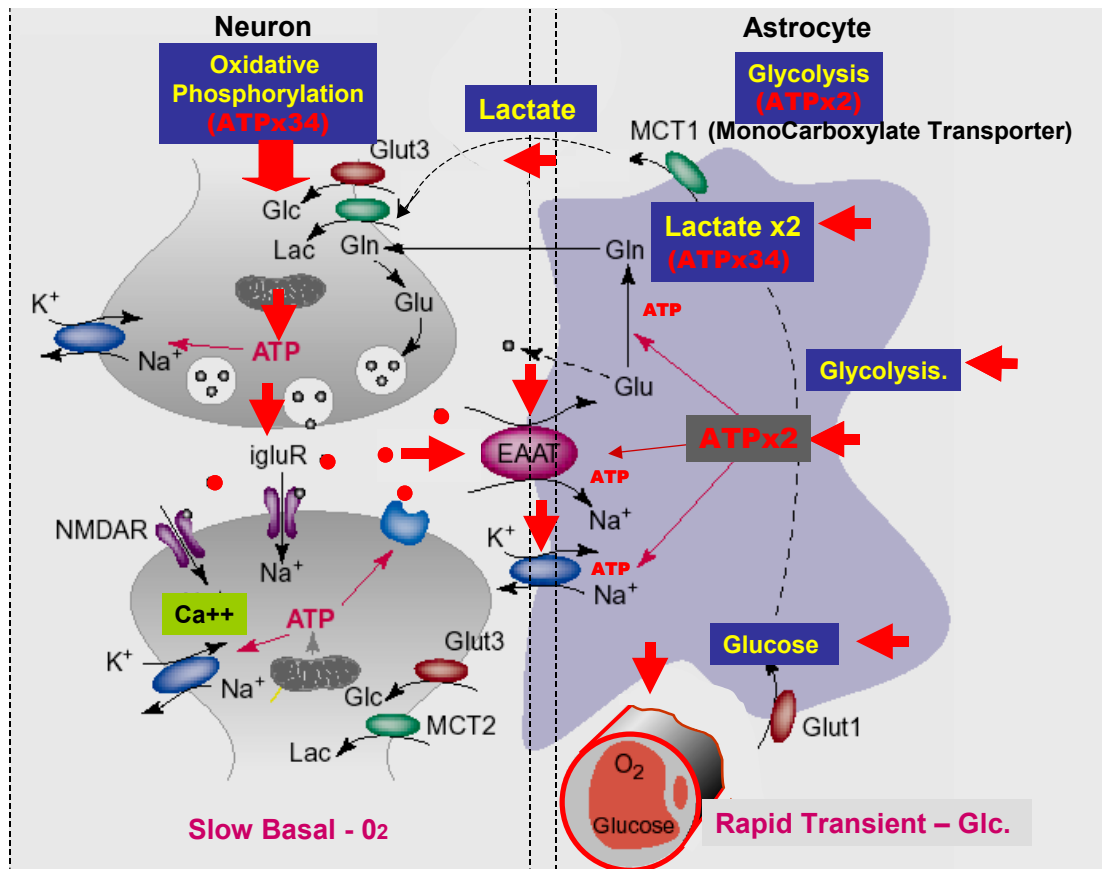


Fig. 4. Putative mechanisms involved in neurometabolic and neurovascular coupling during functional activation.

3) Pain dynamics cortical observation by f-MRI

통증을 얘기할 때 흔히 미에 대한 개념과 같다고 이야기를 한다. 즉 우리가 어릴 때는 어머니가 세상에서 제일 아름답다고 생각을 하나 나이가 들어감에 따라 그 동안의 경험과 기억, 감정상태에 따라 미에 대한 개념이 바뀝니다. 통증도 이러한 이중성이 있다. 즉 통증의 감각적인 면과 정서적인 면이 있다. 예전에는 감각적인 면을 중요시해서 통증의 전달과 조절을 신경말단에서 척수까지의 경로로 설명을 했으나, 사람의 통증에 대한 속성을 설명하는 데는 실패를 하여 최근에는 뇌기능 영상기법을 이용해서 연구를 많이 시도하고 있다.

통증의 전달과정을 보면 크게 3단계로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 peripheral에서의 noxious stimuli

을 nociceptor에서 전기적인 에너지로 전환하는 과정이고, 두 번째는 이 자극을 일차구심성 신경섬유를 통해 척수후각까지의 전달과정이고 3번째는 척수에서 2차와 3차구심성 신경섬유를 통해 시상, 대뇌까지 전달하는 것이다. 이 중 nociceptor에서의 통증의 전달과 척수에서의 통증의 전달에 대해선 현재 어느 정도 알려져 있으나 thalamus에서 cerebral cortex까지의 전달에 대해선 아직 잘 모르고 있다. 현재까지 발표된 논문에 의하면 감각중추인 Sensory area 1 (S1), S2, motor area, supplementary motor area, Anterior Cyngulate Gyrus (ACG), prefrontal area, amygdale, insular 등이 관여하지 않나 추측하고 있다. 특히 최근에는 ACG가 많이 언급되고 있다.

본 연구에서는 fMRI를 이용해 통증을 주었을 때 뇌에서 어떤 부위가 활성화되는지 그 변화에 대해

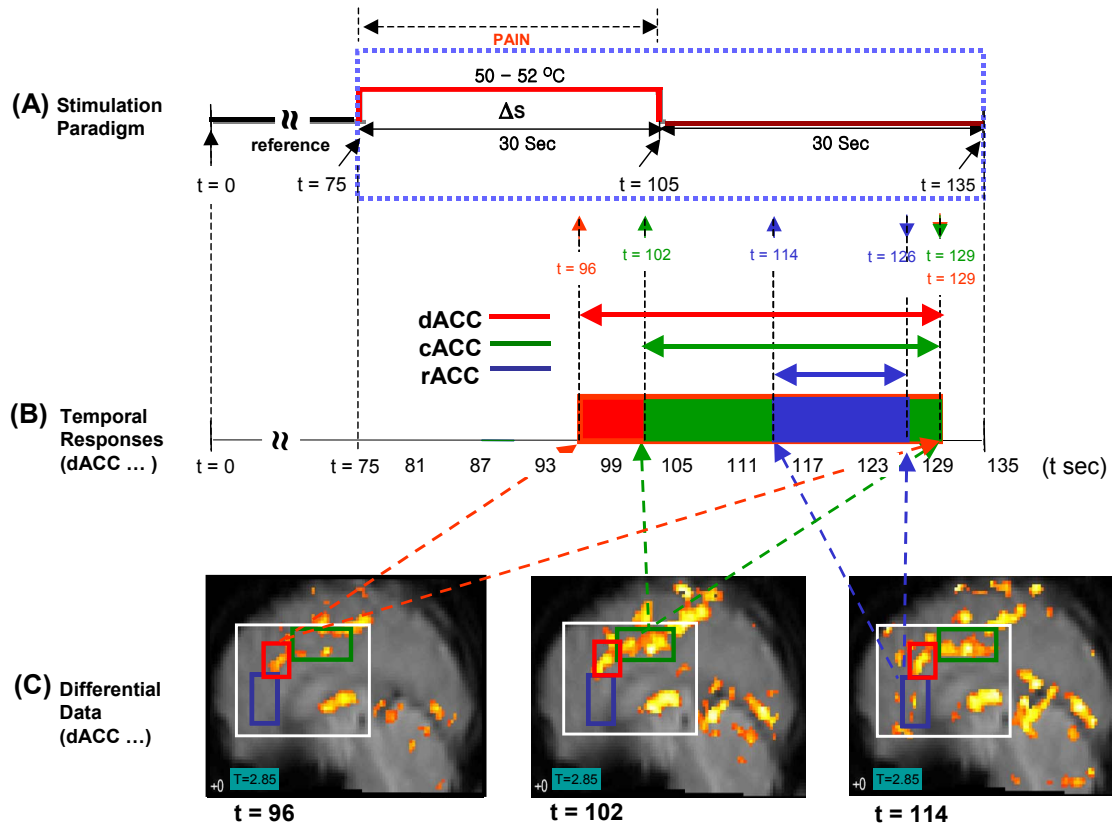


Fig. 5. Time dependent activation patterns calculated from Fig. 5 are plotted and shown. (A) Stimulation paradigm. (B) Plots of the time course data of the selected voxels within each region of interest, the dACC, the cACC, and the rACC. (C) Activation patterns of the dACC, the cACC, and the rACC. Only the voxels over threshold value in T-value are plotted and the T-values lower than threshold were set to zero. As it is detailed in (B) and (C), first, dACC is activated and rapidly progresses to the area of cACC. Activation of the dACC begins from $t = 96$ and lasts until $t = 129$ seconds. The next activation area as time progresses is seen in the cACC, starting from $t = 102$ secs. and lasts until $t = 129$ secs. Finally, activation of the rACC starts at $t = 114$ secs. and lasts only until $t = 126$ secs. Activation of the rACC follows closely with full activation of cACC and the activation duration is notably brief compared with other areas of the cingulate cortex. The role of rACC is believed to be of modulation and control of pain rather than perception.

알아보았다. 대상은 39명의 젊은 남자를 대상으로 하였고 50에서 52도에서 30초간의 통증자극을 주어 결과를 얻었다(Fig. 5).

결과를 보면 통증자극을 준 후 약 20초 후에 먼저 dorsal ACG가 활성화되고 그 후 caudal ACG, rostra ACG가 활성화되는 것을 알 수 있다(Fig. 6). 이를 다시 해석하면 먼저 dorsal ACG는 통증이 왔을 때 이에 정신을 집중시키는 역할을 하고 caudal ACG에

서는 통증을 느끼고 rostral ACG에서는 통증을 조절하는 역할을 하는 것으로 생각된다.

결론적으로 이 연구에서는 thalamus와 dorsal, caudal, rostral ACG는 통증에 있어 중요한 역할을 하고 있는 것을 알 수 있었고 각각은 통증을 증계하고, 정신을 집중시키고, 느끼고, 조절하는 역할을 하는 것으로 생각된다.

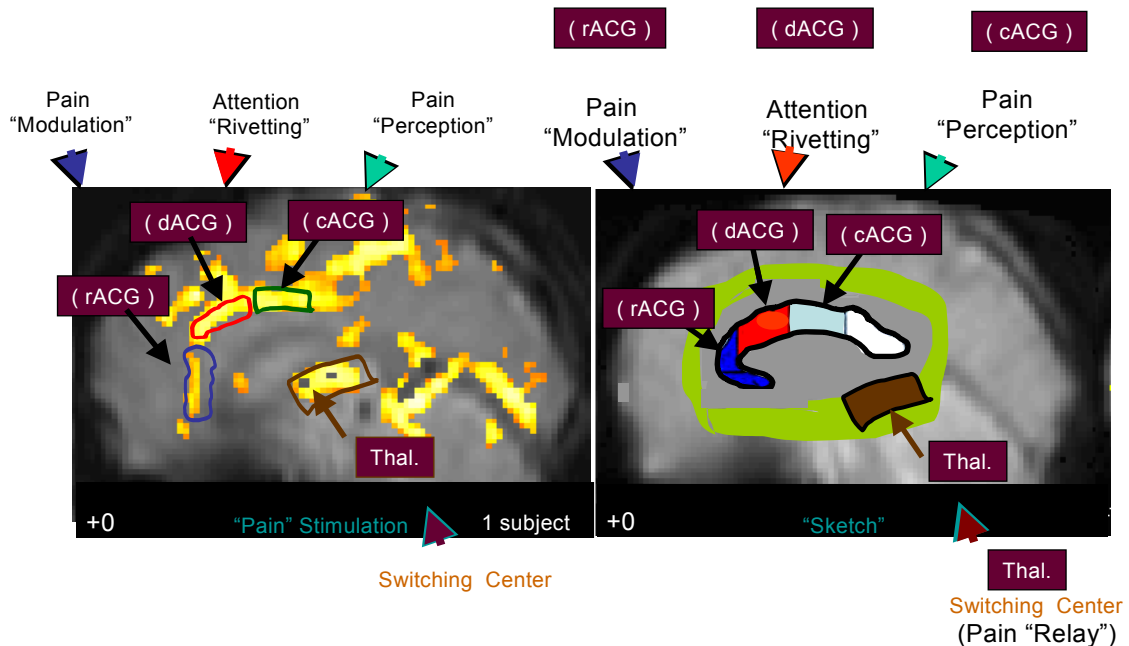


Fig. 6. Time-dependent cortical activation as a result of pain stimulation. At the top-left, an anatomical image of a mid-sagittal view is shown to indicate the locations of the various pain-related cortical areas, namely, the locations of the cingulate cortices (dACC, cACC, rACC), the supplementary (SMA) and primary motor (M) areas, and the thalamic nuclei. In the top-right, conventional fMRI activation image (data) obtained by pain stimulation overlaid on a mid-sagittal view image is shown. The cingulate cortices are believed to be the major cortical areas involved in pain signal processing. ACC: Anterior Cingulate Cortex, dACC: Dorsal ACC, cACC: Caudal ACC, rACC: Rostral ACC, SMA: Supplementary Motor Area, Thal: Thalamus, and M: Motor.

참 고 문 헌

- 1) Apkarian AV, Shi T. *Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex.* In: Ayrapietian A and Apkarian AV (eds) *Pain Mechanisms and Management, Series.* Amsterdam: IOS Press, 1997, pp 212-20.
- 2) Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. *Time course EPI of human brain function during task activation.* *Magn Reson Med* 1992; 25: 390-7.
- 3) Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. *Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI.* *Brain* 2002; 125(Part 2): 310-9.
- 4) Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, et al. *Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an f-MRI study.* *Magn Reson Med* 1999; 41: 1044-57.
- 5) Becerra LR, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. *Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli.* *Neuron* 2001; 32: 927-46.
- 6) Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Dale AM, Rotte M, Rosen BR. *Functional-anatomic study of episodic retrieval ii-selective averaging of event-related fmri trials to test the retrieval success hypothesis.* *Neuroimage* 1998; 7: 163-75.
- 7) Bush G, Luu P, Posner MI. *Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex.* *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-22.
- 8) Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. *Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli.* *J Neurophysiol* 1994; 71: 802-7.
- 9) Cho ZH, Chung SC, Jones JP, et al. *New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2670-3.

- 10) Cho ZH, Chung SC, Lim DW, Wong EK. *Effects of the acoustic noise of the gradient systems on fmri - a study on auditory, motor, and visual cortices. Magn Reson Med* 1998; 39: 331-5.
- 11) Cho ZH, Na CS, Wong EK, Lee SH, Hong IK. *Functional magnetic resonance imaging of the brain in the investigation of acupuncture. In: Stux G and Hammerslag R (eds) Clinical acupuncture-scientific bases, Series. Berling: Germany Springer, 2000, pp 83-96.*
- 12) Cho ZH, Oleson TD, Alimi D, Niemtow RC. *Acupuncture: the search for biologic evidence with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography techniques. J Altern Complement Med* 2002; 8: 399-401.
- 13) Cho ZH, Ro YM, Lim TH. *NMR venography using the susceptibility effect produced by deoxyhemoglobin. Magn Reson Med* 1992; 28: 25-38.
- 14) Cho ZH, Ro YM, Park ST, Chung SC. *NMR functional imaging using a tailored rf gradient echo sequence - a true susceptibility measurement technique. Magn Reson Med* 1996; 35: 1-5.
- 15) Cho ZH, Son YD, Han JY, et al. *fMRI Neurophysiological evidence of acupuncture mechanisms. Medical Acupuncture* 2002; 14: 16-22.
- 16) Cho ZH, Son YD, Kang CK, et al. *Pain dynamics observed by fMRI: differential regression analysis technique. To be appeared in J Magn Reson Imaging* 2003
- 17) Dymond R, Norris DG, Pollmann S, Zysset S. *Application of double voxel functional spectroscopy to event-related cognitive experiments. Magn Reson Med* 1999; 41: 217-23.
- 18) Bonvento G, Sibson N, Pellerin L. *Does glutamate image your thoughts? Trends Neurosci* 2002; 25: 359-64.
- 19) Heeger DJ, Ress D. *What does fMRI tell us about neuronal activity? Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 142-51.
- 20) Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. *Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1991; 244: 39-44.
- 21) Josephs O, Turner R, Friston K. *Event-related fMRI. Hum Brain Mapp* 1997; 5: 243-8.
- 22) Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. *An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. Pain* 2000; 85: 359-74.
- 23) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5675-9.
- 24) Magistretti PJ, Pellerin L. *Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 1999; 354: 1155-63.
- 25) Melzack R, Wall PD. *Pain mechanisms: a new theory. Science* 1965; 150: 971-9.
- 26) Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. *Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. Neuroimage* 2000; 11(6 Part 1): 735-59.
- 27) Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5951-5.
- 28) Paus T. *Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 417-24.
- 29) Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. *Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. Science* 2002; 295: 1737-40.
- 30) Phelps ME, Mazziotta JC. *Positron emission tomograph and brain imaging. Science* 1985; 228: 299-309.
- 31) Posner MI, Raichle ME. *The neuroimaging of human brain function. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 763-4.
- 32) Posner MI, Rothbart MK. *Attention, self-regulation and consciousness. Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353: 1915-27.
- 33) Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. *Event-related functional MRI - past, present, and future. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 773-80.
- 34) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. *Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science* 1991; 251: 1355-8.
- 35) Wall PD, Melzack R. *Introduction to Pain. In: Wall PD and Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th ed Series. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999, pp 1-8.*
- 36) Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. *Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science* 2001; 293: 311-5.